Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Göttingen
Direktor: Prof. H. Straub

Der Einfluß von Milzextrakt (Splenoderm) und weiblichem Sexualhormon (Progynon) auf die Thrombocytenkrise beim Kaninchen

---

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität
zu Göttingen

vorgelegt
am 17. November 1938

von

Kurt Waneck
aus Wien

GÖTTINGEN 1939

BUCHDRUCKEREI FERDINAND PIEPER / WEENDE-GÖTTINGEN

Dekan: Professor W. Krantz
Berichterstatter: Dozent Dr. med. habil. H. J. Wolf
Mitberichterstatter: Professor Dr. Gg. B. Gruber

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Dezember 1938

Daß sich die Forschung in jüngerer Zeit in verstärktem Maße der Ergründung der Ursachen für die Entstehung von Thrombosen zuwendet, findet vor allem seine Erklärung in der Tatsache einer ständig zunehmenden Häufigkeit ihres Auftretens. Mögen dafür auch die verschiedensten Gründe angeführt werden, so ergibt sich hinsichtlich der unmittelbaren Ursache für das Entstehen einer Thrombose doch eine einheitliche Meinung, die hierfür drei Voraussetzungen anerkennt. Diese sind 1. Änderung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes, 2. Veränderungen der Gefäßwand und 3. Änderung der Blutbeschaffenheit. Es muß jedoch angenommen werden, daß nicht eine dieser Voraussetzungen für sich allein bereits Veranlassung für die Entstehung eines Thrombus ist, sondern daß hierfür das Zusammentreffen von mindestens zweien als notwendig erscheint. Demgemäß wird also die Gefahr der Thrombenbildung dann in besonderem Maße gegeben sein, wenn z. B. durch den Ablauf eines krankhaften Geschehens eine dieser Voraussetzungen natürlicherweise zutrifft, während die zweite dem Zufall überlassen bleibt oder vielleicht ebenfalls durch die Krankheit geschaffen wird. Dies ist wohl auch bei einer ganzen Reihe von Erkrankungen der Fall, wobei noch hinzugefügt werden soll, daß es auch dann nicht zur Thrombose kommen muß, sondern daß nur die Voraussetzungen hierfür besonders günstig sind.

Abgesehen von den genannten Bedingungen, die unter Umständen zu einer pathologischen Gerinnung führen können, ist der Gerinnungsvorgang selbst aber in jedem Fall neben einer Reihe von anderen Faktoren maßgeblich an das Vorhandensein von Blutplättchen gebunden, die nicht nur in ausreichender Zahl, sondern auch in einem ihre Funktion gewährleistenden Zustande vorhanden sein müssen. Ist dies nicht der Fall, so wird auch die Blutgerinnung nur in verzögerter und unvollkommener Form zustande kommen, wie wir es ja bei einer Reihe von Erkrankungen beobachten, die dann durch eine ausgesprochene Blutungsneigung gekennzeichnet sind und die einen Teil der unter dem Namen Hämorrhagische Diathesen zusammengefaßten Krankheiten bilden. Umgekehrt gibt man einem plötzlichen Zuviel an funktionstüchtigen Thrombocyten, wie wir es bei den sogenannten

Thrombocytenkrisen finden, die Schuld dafür, daß es bei manchen Erkrankungen, die anfangs vielleicht sogar mit einer Thrombopenie einhergingen, im Zustand der Krise nicht allzu selten zum Auftreten von Thrombosen kommt. In beiden Fällen handelt es sich letzthin um eine Änderung der Blutbeschaffenheit, die hier vor allem den für die Gerinnung so wesentlichen Thrombocytenapparat betrifft.

Mag auch die Änderung der Plättchenzahl in vielen Fällen nicht der allein ausschlaggebende Faktor sein, sondern mögen darüber hinaus auch eine Resistenzminderung, sowie elektro-chemische Vorgänge eine gewisse Rolle spielen, so erscheinen doch die Beobachtungen verschiedener Autoren recht bemerkenswert, die eine zeitliche Übereinstimmung des höchsten Plättchenanstieges, beispielsweise nach Operationen, Geburten oder auch Frakturen, mit dem Maximum an infolge Thrombose vorkommenden postoperativen Todesfällen feststellten (Earlam, Hueck, Evans, Galloway). Aber auch beim Typhus oder der Perniciösen Anaemie, bei denen es im Augenblick der Besserung aus sicher ganz anderen Ursachen, als es die bei chirurgischen Eingriffen, Geburten usw. sind, zu einer Vermehrung der Thrombocyten kommt, nämlich durch Fortfall einer bisher bestehenden Hemmung, wurde dieselbe Feststellung gemacht. Da im Rahmen dieser Arbeit die einzelnen Theorien, die in den verschiedenen Fällen dem plötzlichen Thrombocytenanstieg bei der Krise zu Grunde gelegt werden, weniger interessieren, möchte ich mich mit dem Hinweis begnügen, daß es nach einer demnächst zur Veröffentlichung gelangenden Arbeit von A. Walther auch gelingt, durch die subcutane Injektion von Aminosäuren wie Tyrosin im Tierversuch eine künstliche Thrombocytenkrise hervorzurufen.

Die Tatsache, daß der Gerinnungsvorgang anscheinend so wesentlich von Zahl und Beschaffenheit der Thrombocyten beeinflußt wird, ließ nun den Gedanken aufkommen, durch geeignete auf die Thrombocyten, bzw. ihre Bildungsstätte wirkende Präparate zu versuchen, den bei Eintritt einer Krise erfolgenden Anstieg zu unterdrücken, um dadurch auch das Zustandekommen einer jener Voraussetzungen zu verhindern, die für die Thrombenbildung verantwortlich sind. Hierbei sei gleichzeitig noch darauf verwiesen, daß nach Beobachtungen von Boshamer z. B. bei jeglicher Vermehrung der Blutplättchen zunächst auch weniger resistente Formen auftreten, die Änderung der Zahl also praktisch mit der Qualitätsänderung Hand in Hand geht.

In Betracht kamen für derartige Versuche eine ganze Reihe von Stoffen, doch wurden unter ihnen viele deswegen wieder abgelehnt, weil die erwünschte Wirkung nur durch eine Schädigung des Knochenmarkes in seiner Gesamtfunktion herbeigeführt wird, wie dies z. B. bei den zu Versuchszwecken gelegentlich angewandten intravenösen Injektionen von Saponin- oder Peptonlösungen der Fall ist.

Hingegen erschienen mir für unsere Zwecke jene Stoffe besonders geeignet, von denen wir wissen, daß sie auch normalerweise im lebenden Organismus gebildet werden und dort eine für den Ablauf verschiedenster Funktionen nicht unbedeutende Rolle spielen. Unter ihnen waren es wieder zwei, die unser besonderes Interesse erregten, nämlich der Extrakt aus der gesunden Milz und das weibliche Sexualhormon.

Zum näheren Verständnis des Letztgesagten sei es gestattet, zunächst an jene Beziehungen kurz zu erinnern, die zwischen der Milz und den blutbildenden Organen, vor allem dem Knochenmark, bestehen und deren Kenntnis es überhaupt erst erlaubte an die Verwendung von Milzextrakten für unsere Versuche zu denken. Die Besprechung dieser Beziehung Milz — Knochenmark, soweit wir sie bei dem heutigen Stande der Wissenschaft überblicken können, ist deshalb nicht unwesentlich, weil wir im Knochenmark nach allgemein herrschender Ansicht und von einigen wenigen Ausnahmen abgesehen, auch die Bildungsstätte der Thrombocyten sehen, wo sie nach Beobachtungen von Wright und anderen aus Abschnürungen des Protoplasmas der Knochenmarksriesenzellen entstehen.

Obwohl die Bedeutung der Milz in klinisch-diagnostischer Hinsicht zu den ältesten ärztlichen Erkenntnissen gehört und obgleich in jüngerer Zeit die Frage nach dem Anteil, den sie möglicherweise an der Pathogenese der Blutkrankheiten hat, zu einer gesteigerten Beschäftigung mit diesem Organ führte, ist doch das Wesen ihrer Funktion sowohl in Bezug auf den Ablauf krankhafter Vorgänge, an denen sie durch ihre Größenzunahme kenntlich, oft in so auffallender Weise beteiligt ist, wie auch hinsichtlich der Rolle, die sie im gesunden Organismus spielt, ein nur zum Teil gelüftetes Geheimnis geblieben. Lauda meint, daß wir uns eigentlich nur hinsichtlich einer ihrer Funktionen auf festem Boden befinden. Es ist dies die Funktion der Milzhämopoese, die sich normaliter vor allem im embryonalen Leben abspielt und in erster Linie die Produktion von Erythrocyten umfaßt. Von allen übrigen Beziehungen der Milz zum Organismus scheinen solche zur Schilddrüse und zum Knochenmark „verhältnismäßig am meisten gesichert" (Schliephake). Letzterer betont jedoch im folgenden, daß die Art dieser Beziehungen und die Wege auf denen sie verlaufen noch nicht in allen Punkten aufgeklärt sind. In dieser Formulierung kommt die ganze Unsicherheit zum Ausdruck, die auch heute noch bei der Bewertung jener wenigen sicheren Beobachtungen herrscht, die einen Rückschluß auf die Funktion der Milz erlauben könnten. Trotzdem verfügen wir jedoch, vor allem durch das Studium verschiedener Blutkrankheiten, bereits über eine Reihe wichtiger Erkenntnisse, die uns zwar noch zu keinem sicheren Wissen verholfen haben, aber doch den Grundstein für theoretische Erklärungsversuche abgeben, die ihrerseits wieder befruchtend auf die weitere Erforschung dieses Gebietes einwirken können.

So hat zunächst die Beobachtung, daß bei einigen Erkrankungen, deren Wesen man in einer Verminderung der Thrombocyten sah, auch die Milz ihre Beteiligung in Form eines fühlbaren Tumors anzeigte, zu der besonders von Kaznelson vertretenen Ansicht geführt, daß in diesen Fällen eine über die Norm gesteigerte Thrombolyse in der Milz stattfinde. Diese Ansicht wurde noch unterstützt durch das nach Splenektomie beobachtete Emporschnellen der Thrombocytenzahlen. Kaznelson führte die Erfolge einer solchen Operation auf den Wegfall des übermäßig funktionierenden Organs zurück, wodurch die schon gesteigerte Tätigkeit des Megakariocytenapparates erst in Erscheinung trete. Demgegenüber ist Frank der Meinung, daß die Thrombolyse bei diesen

Erkrankungen nur sekundär gesteigert ist, da infolge einer primären Megakariocytenschwäche, die möglicherweise durch eine „endogene Komponente" der Milz selbst ausgelöst sein mag, dieser auch nur minderwertige Plättchen angeboten werden. Die daraus entwickelte Ansicht einer splenopathischen Markhemmung wird heute, allerdings unter gewissen Einschränkungen, auch von anderen stark in den Vordergrund geschoben. Schliephake verweist darauf, daß alle Erscheinungen, die bisher als Beweis für eine aktive hämolytische Tätigkeit der Milz erbracht wurden, sich ebenso gut durch eine hemmende Wirkung derselben auf die Blutbildung im Knochenmark erklären lassen. Lauda weist nach, daß wirklich überzeugende Beweise für die Annahme der Milzhämolyse nicht erbracht werden konnten. Hingegen findet er in der Annahme einer Wechselbeziehung Milz — Knochenmark jene Erklärung, die es gestattet, die Erfolge der Entmilzung nicht nur beim hämolytischen Ikterus und der essentiellen Thrombopenie auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen, sondern auch das Auftreten einer allerdings nur vorübergehenden Remission bei der perniciösen Anaemie nach diesem zu therapeutischen Zwecken im letztgenannten Falle schon längst aufgegebenen Eingriff.

Hinsichtlich des Einflusses, den die Milz auf das rote Blutbild auszuüben im Stande ist, ließen sich noch eine ganze Reihe von Beobachtungen anführen, doch liegen sie außerhalb des Rahmens dieser Arbeit. Es soll lediglich an Lauda's Versuche erinnert werden, durch die er an Hand von Parabioseratten nachweisen konnte, daß der Entkernungsvorgang im Knochenmark durch eine innersekretorische Tätigkeit der Milz beeinflußt wird.

Um aber wieder auf die Milzwirkung und ihre Beeinflussung der Thrombocyten zurückzukommen, sei festgestellt, daß wiederholten Beobachtungen heute kaum widersprochen wird, die dahingehend berichten, daß es in den meisten Fällen nicht nur beim Kranken nach Entfernung der Milz zu einer Vermehrung der Blutplättchen kommt, sondern in einem zwar meist nur geringeren Ausmaß auch beim Gesunden (s. b. Lauda, Wieden, Frank u. a.). Darüber hinaus haben aber Evans und Fowler, von denen der erste schon früher bei dem Hinweis auf das Auftreten von Thrombocytenkrisen nach Operationen erwähnt wurde, gefunden, daß nach Exstirpation der Milz ein weit stärkeres Ansteigen der Plättchenzahlen zu verzeichnen ist, als nach verschiedenen anderen Operationen oder post partum. Ebenso verweist Schliephake darauf, daß nach Splenektomie eine vermehrte Blutbildung auftritt und daß die Einspritzung oder das Einnehmen von Milzstoff unter Umständen eine dämpfende Wirkung darauf ausübt.

All dies spricht dafür, daß die Milz, ob für sich allein oder in Verbindung mit anderen Organen sei dahingestellt, möglicherweise einen regulatorischen Einfluß hinsichtlich der Thrombocytenausschwemmung ausübt, der sich vielleicht vorwiegend hemmend auswirkt wie die Erfahrungen gerade der Splenektomie zeigen, und daß durch letztere dieser Regulationsmechanismus, wenn auch meist nur vorübergehend gestört wird. Lauda drückt sich vorsichtig in dieser Hinsicht aus, obgleich er von einer reinen hemmenden Wirkung der Milz auf das Knochenmark und einer Enthemmung durch Entmilzung nicht sprechen will, sondern nur eine unter bestimmten Bedingungen regulierende Wirkung der Entmilzung auf eine krankhafte Knochenmarksfunktion annimmt.

Trotzdem erschien es mir berechtigt zu versuchen, den angenommenen und immerhin möglichen Regulationsmechanismus der Milz, von dem wir annahmen, daß er sich bei Eintritt einer Thrombocytenkrise vielleicht einer Aufgabe gegenübersieht, der er infolge der plötzlichen starken Beanspruchung nicht gewachsen ist, durch zusätzliche Gaben von Milzextrakt aufrecht zu erhalten.

Zu dem zweiten Teil dieser Arbeit gingen die Anregungen von einer Arbeit aus, die Bareuther und Schabbel veröffentlichten. Diese hatten durch hohe Dosen von Follikelhormon bei Hunden sowohl männlichen, wie auch weiblichen Geschlechts eine purpuraartige Erkrankung ausgelöst und dann Versuche darüber angestellt, wie weit sich die in jedem Falle auftretenden Erscheinungen durch andere Mittel beeinflussen ließen. Der Ausgangspunkt für ihre Untersuchungen lag in der erstmaligen Beobachtung von Holtz, Arnold und Marx, die bei ihren Versuchen über den Kalkstoffwechsel des Hundes nicht nur eine Hypocalcämie infolge Follikulin, sondern auch Thrombocytenmangel mit allen Folgeerscheinungen bis zum Eintritt des Todes, beobachteten. Bareuther und Schabbel stellten nun fest, daß diese Erscheinungen erst dann auftraten, wenn den Tieren eine toxische Dosis als deren unterste Grenze sie 5000 i. BE. ermittelten, verabreicht wurde. Die Möglichkeit eines Einschleichens mit kleineren Mengen und damit einer Gewöhnung bestand nicht.

Während aber die Fragestellung bei Bareuther und Schabbel dahin ging, ob durch Verabreichung von Androsteron, Vitamin C oder Leberpräparaten das Auftreten der Purpura beeinflußt werden konnte, war sie bei uns umgekehrt. Wir suchten ein Mittel, das im Stande sein sollte, durch die Art seiner Wirkung eine plötzliche Vermehrung der Thrombocyten zu verhindern. Erwähnenswert aus der oben genannten Arbeit ist in diesem Zusammenhang noch der Umstand, daß die Knochenmarkausstriche bei den zu Tode gekommenen Hunden normale Verhältnisse zeigten, daß also die Hormonwirkung in einer Knochenmarkshemmung gelegen sein muß, ähnlich wie wir es von der Milzwirkung auf das Knochenmark annehmen. Obwohl schon in der Veröffentlichung von Holtz, Arnold und Marx ausdrücklich darauf hingewiesen worden war, daß die geschilderte Follikulinwirkung nur beim Hunde zu erzeugen ist, nicht aber auch bei Ratte, Katze, Kaninchen oder Meerschweinchen, hatten wir unsere Versuche doch bewußt an Kaninchen vorgenommen. Wir gingen dabei von dem Gedanken aus, daß in den letztgenannten Fällen zwar keine Herabsetzung der Normalzahl, möglicherweise aber die Verhinderung eines plötzlichen (pathologischen) Anstieges zu erwarten war.

Bei meinen Versuchen kam es also darauf an, durch Verabreichung von Milzextrakt und weiblichem Sexualhormon eine künstliche, durch Injektion der Aminosäure Tyrosin ausgelöste, Thrombocytenkrise zu unterdrücken. In ähnlicher Weise sollte gegebenenfalls der Einfluß der genannten Präparate auch auf die nach Absetzen des Typhustoxins bei damit vorbehandelten Tieren, eintretende Thrombocytenvermehrung untersucht werden. Leider hatten wir jedoch

dadurch Schwierigkeiten, daß die Herstellung des dafür am ehesten noch in Frage kommenden Splenoderm inzwischen eingestellt worden war. Durch die Unmöglichkeit es zu beschaffen konnten unsere Versuche in dieser Richtung nicht beendet werden. Gegen die Einführung irgendeines anderen aus der Milz gewonnenen Extraktes aber hatte ich insofern Bedenken, als wohl kaum anzunehmen war, daß das neue Mittel hinsichtlich Art und Ausmaß der Wirkung identisch mit dem vorher verwandten Splenoderm gewesen wäre. Ehe ich nun die Ergebnisse der einzelnen Versuche bespreche, will ich zunächst kurz noch die Versuchsanordnung berühren.

Methodik:

Ehe ich die Thrombocytenkrise durch Tyrosin auslöste, wurden die Tiere zunächst einige Tage im voraus mit dem jeweils in Frage kommenden Präparat behandelt, um so auch sicher eine Wirkung zu erzielen. Insbesondere für das weibliche Sexualhormon (Progynon) konnte eine solche nach den Untersuchungen von Bareuther und Schabbel erst neah einigen Tagen erwartet werden. Aber auch hinsichtlich des Milzextraktes (Splenoderm) versprach ich mir eher einen Erfolg durch eine protrahierte, während mehrerer Tage erfolgende Behandlung, als durch eine einmalige höhere Dosis. Auch kannten wir zwar den Zeitpunkt des Auftretens der Thrombocytenkrise nach Tyrosininjektion aus der Arbeit von A. Walther, aber über die vermutete Wirkung der von uns gewählten Präparate und über den Zeitpunkt ihres Wirksamwerdens war nichts bekannt. — Natürlich wurde auch nach der Tyrosinspritze jeweils das Splenoderm oder Progynon noch für einige Tage weitergegeben. Vor Beginn jeden Versuches wurden zunächst 2—3 Tage die Erythrocyten- und Thrombocytenwerte des normalen Blutbildes festgestellt. Nennenswerte Schwankungen wurden hierbei nie gefunden. Auch nach Einsetzen der Behandlung mit Splenoderm, bzw. Progynon wurden täglich zur gleichen Tageszeit die Erythrocyten und Thrombocyten gezählt.

Die Erythrocyten wurden in einer Verdünnung von 0,5 : 100 in der Zeiß-Thomas'schen Zählkammer bestimmt. Für die Zählung der Thrombocyten wurde die von Fonio angegebene Methode benützt. Ich brachte einen Tropfen einer 14 %igen Magnesiumsulfatlösung auf das rasierte und durch Reiben mit einem Tupfer hyperämisch gemachte Ohr des Kaninchens und stach dann durch den Tropfen in eine Ohrvene ein. Den hervorquellenden, mit der Sulfatlösung sich mischenden Tropfen fing ich auf einem Objektträger auf und machte einen Ausstrich, der durch Hin- und Herschwenken zu möglichst raschem Eintrocknen gebracht wurde. — Die Färbung des darüber hinaus noch 1—2 Stunden an der Luft gut getrockneten Ausstriches erfolgte zunächst für 3 Minuten in einer May-Grünwald'schen Farblösung, danach eineinhalb Minuten in einer gleichen aber 1 : 1 mit destilliertem Wasser verdünnten Lösung. Nach Ablaufenlassen wurde das Präparat schließlich noch für 2 Stunden in eine täglich frisch bereitete Giemsalösung gelegt, zu deren Herstellung auf je 2 ccm destillierten Wassers 3 Tropfen der käuflichen Stammlösung verwandt wurden. — Die Auszählung erfolgte mit der Ölimmersion und dem Zählokular, wobei die auf 1000 Erythrocyten entfallende Anzahl der Thrombocyten festgestellt wurde. Die so gefundene Zahl wurde dann noch ins Verhältnis zur absoluten Erythrocytenzahl gebracht.

Zur Erzielung der Thrombocytenkrisen wurde in jedem Falle dem Kaninchen 1 ccm einer 1 %igen Aufschwemmung von Tyrosin unter die Haut

gespritzt. Ebenso wurde auch das Splenoderm regelmäßig in der gleichbleibenden Menge von einem ccm subcutan injiziert, während vom Progynon oleosum 2000 internationale Benzoateinheiten mit Sesamöl auf einen ccm verdünnt in die paravertebrale Muskulatur des Kaninchens eingespritzt wurden.

Ergebnisse:

Als erste wurden die Versuche mit dem Milzextrakt vorgenommen. Um aber einen ungefähren Anhaltspunkt für die Höhe des nach der Injektion der Tyrosinaufschwemmung zu erwartenden Plättchenanstieges zu bekommen, wurde das Tyrosin zunächst einem in keiner Weise vorbehandelten Kaninchen in der schon angegebenen Menge und Konzentration unter die Haut gespritzt. Als Ergebnis konnte ich ein Ansteigen der Thrombocytenzahlen verzeichnen, das seinen kritischen Höhepunkt am zweiten Tag post injektionem erreichte. Zu diesem Zeitpunkt lagen die gefundenen Werte um etwa 40 Prozent höher als die normalen Ausgangswerte. Dieser Versuch war notwendig, da Walther bei ihren Versuchen mit verschieden großen Tyrosinmengen arbeitete und dabei fand, daß sich die Höhe der Plättchenkrise nach der Höhe der verabreichten Dosis richtete.

Nach diesem Vorversuch begann ich damit, einer Reihe von Kaninchen Milzextrakt in Form des Splenoderms zu spritzen. Aus diesen Versuchen seien folgende Beispiele herausgegriffen.

Bei einem solchen mit Splenoderm behandelten Tier zeigte sich, daß unter den Injektionen zunächst die Zahl der Erythrocyten zurückging, während die Thrombocyten zahlenmäßig kaum beeinflußt wurden und nur am 4. Tag nach Beginn der Injektionen ein stärkeres Absinken erkennen ließen. An diesem Tage hatten meist auch die Erythrocyten ihren tiefsten Stand erreicht und stiegen von da an wieder langsam bis zu ihrer normalen Höhe an, auf der sie sich mit einigen Schwankungen dann auch hielten. Dieses Verhalten der Erythrocyten entspricht den von verschiedenen Autoren schon vor längerer Zeit berichteten Ergebnissen. Sie hatten in Tierversuchen gefunden, daß nach Verfütterung oder Injektion von einem aus der Milz hergestellten Trockenpräparat, bzw. Extrakt die Zahl der roten Blutkörperchen zunächst absinkt und eine Erholung innerhalb von etwa 8 Tagen stattfindet (Verzar und Kokas, Zih u.a.). Die Thrombocyten hatten ihren Ausgangswert viel früher wieder erreicht, ebenso wie ja auch ihr Absinken rascher aber später erfolgte. Am 10. Tag nach der ersten Injektion wurde in der schon beschriebenen Weise zusätzlich Tyrosin gespritzt. Obwohl wir noch weiterhin Splenoderm gaben, kam es bei gleichbleibender Zahl der roten Blutkörperchen am zweiten Tag post injektionem zu einem Hochschnellen der Thrombocytenzahlen, die am Vortag nur um weniges erhöht gefunden

wurden. Die weitere Beobachtung zeigte dann, daß 3 Tage nach dieser Krise die Thrombocyten wieder zur Norm abgefallen waren, ja sogar nun etwas darunter lagen (siehe Kurve Nr. 1). Die von uns erwartete Verhinderung des Plättchenanstieges war also ausgeblieben.

Ungefähr gleichzeitig mit diesem Tier hatten wir ein anderes angesetzt und durch Typhustoxin bei ihm eine mit Thrombopenie einhergehende Anaemie erzeugt (s. b. Wolf, Tschesche u. Kröger). Ich setzte dann das Typhustoxin ab, nachdem ich gleichzeitig mit der letzten Spritze erstmals Splenoderm injizierte und dieses dann in den nächsten Tagen allein noch weiter gab. Da nach Absetzen des Typhusgiftstoffes ebenfalls eine Thrombocytenkrise auftritt, wollte ich sehen, ob und in welchem Ausmaß es auch in diesem Fall dazu kommt. In der Tat zeigte sich bereits am folgenden Tag ein Ansteigen der Plättchenzahlen, das ebenfalls am zweiten Tag seinen Höhepunkt erreichte, wobei es zu Werten über einer Million kam. Auch hier war der Versuch also negativ verlaufen.

Da mir aber bei dem vorhin besprochenen Versuch das Absinken der Thrombocyten am vierten Tag aufgefallen war, wurde nun ein weiteres Tier angesetzt, unter zunächst gleichen Bedingungen. Auch hier kam es am dritten, sowie vierten Tag nach Beginn der Splenoderminjektionen zu Werten, die gegenüber der Ausgangszahl um fast 50 Prozent tiefer lagen. Ich spritzte nun diesmal schon am vierten Tag das Tyrosin. Wieder kam es zu einem Ansteigen der Thrombocytenzahlen wie gewöhnlich, vor allem am zweiten Tag nach der Injektion; doch lagen diesmal die Werte nicht höher als es die des normalen Blutbildes waren. Um dieses Ergebnis zu sichern, wurden Kontrollversuche bei gleichbleibender Versuchsanordnung wie im letzten Fall vorgenommen. Auch hier zeigte sich ein gleiches Verhalten: Absinken der Thrombocyten vor allem am vierten Tag, dann unter Einwirkung des Tyrosins Anstieg bis zu einer Höhe, die den Ausgangswerten entspricht. Diesmal aber verfolgte ich auch die weitere Entwicklung. Am 3. Tag nach der Tyrosininjektion lagen die Thrombocytenzahlen wieder deutlich unter den Normalzahlen, weshalb nun von der weiteren Verabfolgung des Milzextraktes abgesehen wurde. Am folgenden Tag waren wieder normale Werte eingetreten und einen Tag später kam es zu einem sicheren Anstieg über die Norm, der allerdings nicht jenes Ausmaß erreichte, das bei reiner Tyrosinwirkung erwartet werden muß. Zwei Tage später waren die Normalzahlen wiederum erreicht, die sich im folgenden nicht wesentlich änderten.

Zehn Tage nach der letzten Splenoderminjektion spritzte ich dann demselben Tier bei vollkommen normalen Plättchenzahlen neuerlich Tyrosin ein. Am zweiten Tag danach kam es auch prompt zu einer Thrombocytenkrise mit Werten, die nun ihrerseits weit höher lagen

als jene, die nach Absetzen des Splenoderms aufgetreten waren (siehe Kurve 2). Offensichtlich handelte es sich in diesem Falle um einen Ablauf der künstlich gesetzten Blutplättchenkrise, wie er auch eingetreten wäre, wenn dieses Tier vorher nicht schon mit Splenoderm vorbehandelt worden wäre; denn die Höhe des Thrombocytenanstieges entsprach prozentual der, die wir auch in unserem eingangs erwähnten Vorversuch ermittelt hatten.

Ein weiteres mit Typhustoxin zunächst angesetztes Tier, bei dem wir nach Erreichung der Thrombopenie gleichzeitig mit den letzten zwei Spritzen des Typhusgiftstoffes bereits das Splenoderm injizierten, damit der Eintritt der Krise, die am zweiten Tag nach Aufhören der Giftwirkung eintritt, auf denselben Tag fallen sollte, an dem auf Grund der bisherigen Versuche mit der stärksten Wirkung des Milzextraktes gerechnet werden konnte, kam leider infolge seiner hochgradigen Anaemie noch vor diesem Zeitpunkt ad exitum. Aus den schon angegebenen Gründen konnte der Versuch nicht mehr wiederholt werden.

Faßt man nun die Ergebnisse der bisher besprochenen Versuche zusammen, so kann festgestellt werden, daß durch Einwirkung des Milzextraktes wohl ein Herunterdrücken der Thrombocytenzahlen zu erreichen ist, daß aber dieser Erfolg nur ein vorübergehender zu sein scheint. Sehr deutlich zeigt dies gerade der erste beschriebene Splenodermversuch, bei dem das Splenoderm durch längere Zeit hindurch verabreicht wurde, ohne daß seine Wirkung durch ein anderes Mittel beeinflußt war. Nachdem zunächst eine Verminderung der Thrombocyten erreicht worden war, setzte im Körper anscheinend von anderer Seite her eine Gegenregulierung ein, durch die binnen kurzem wieder ein vollständiger Ausgleich geschaffen werden konnte. Auch das in jedem Fall nach dem Absetzen des Milzextraktes beobachtete Ansteigen der Thrombocyten kann wohl in diesem Sinne gedeutet werden; etwa derart, daß bei dem plötzlichen Wegfall die für kurze Zeit übermäßig funktionierende Gegenregulierung zum Vorschein kommt.

Die Versuche, bei denen anstelle des Milzextraktes das weibliche Sexualhormon in Form des Progynons angewandt wurde, habe ich in gleicher Weise, wie die schon geschilderten, vorgenommen. Es bestand lediglich der Unterschied, daß in diesem Falle ausschließlich weibliche Tiere verwendet wurden. Auch bei diesen Versuchen wurden die Kaninchen zunächst mehrere Tage mit dem Hormon gespritzt und erst am 5. Tag durch Tyrosin die Plättchenkrise ausgelöst. Bis zu diesem Augenblick blieben die Thrombocytenzahlen fast unverändert. Bei dem einen Tier kam es allerdings schon vorher zu einem kritischen Anstieg, für den ich keine Erklärung finden konnte. Trotzdem reagierte es aber auch auf das Tyrosin mit einer neuer-

lichen Krise. In diesem Fall, sowie auch bei den Kontrolltieren ergab die weitere Beobachtung nichts Auffallendes. Nach Abklingen der Krise ergaben die Zählungen leicht über die Norm erhöhte Werte. Auch diese leichte Erhöhung war nach 14 Tagen geschwunden. Erfolgte dann eine neuerliche Tyrosininjektion, so trat prompt die erwartete Krise am typischen Tage ein (siehe Kurve Nr. 3).

So ergibt sich aus diesen Versuchen die Tatsache, daß durch Progynon keinerlei Einfluß auf den Ablauf einer künstlich hervorgerufenen Thrombocytenkrise genommen werden konnte. Selbst eine nur vorübergehende Beeinflussung der Plättchenzahlen konnte nicht festgestellt werden. Ganz gleichgültig zu welchem Zeitpunkt die Krise auch ausgelöst wurde, es entsprach in jedem Falle die Höhe der am kritischen Tag erreichten Thrombocytenzahlen prozentual den in unserem Vorversuch gefundenen Werten am nicht behandelten Tier.

Besprechung der Ergebnisse:

Nach subcutaner Injektion des Milzextraktes „Splenoderm" konnte beim Kaninchen nicht nur das schon von Verzar und Kokas u. a. beschriebene Absinken der Erythrocyten beobachtet werden, sondern auch eine Verminderung der Thrombocyten. Das Auftreten der niedrigsten Thrombocytenzahlen erfolgte annähernd zu demselben Zeitpunkt, wie das der niedrigsten Erythrocytenwerte. Ebenso wie die Verminderung der roten Blutkörperchen nur eine vorübergehende ist, ist auch das Absinken der Plättchen keine dauernde Erscheinung; vielmehr steigen die Zahlenwerte auch bei fortgesetzten Injektionen von Splenoderm nach dem Absinken rasch wieder bis zur Norm an.

Löst man durch die Aminosäure Tyrosin eine Thrombocytenkrise aus und liegt der Zeitpunkt ihres Auftretens so spät, daß die durch den Milzextrakt zunächst hervorgerufene Verminderung der Blutplättchen trotz der fortgesetzten Injektionen bereits wieder ausgeglichen ist, so kann ein Unterschied gegenüber einem nicht mit Splenoderm behandelten Kaninchen weder hinsichtlich des Zeitpunktes des Auftretens, noch der Art des Ablaufes der Krise festgestellt werden. Fällt jedoch der Zeitpunkt der künstlich hervorgerufenen Plättchenkrise mit dem Auftreten der durch das Splenoderm erzeugten Verminderung der Thrombocyten zusammen, so kann zwar die kritische Vermehrung der Plättchen im Blut nicht ganz verhindert, wohl aber gehemmt werden. Bei der zu den geschilderten Versuchen angewandten Konzentration und Menge des Tyrosins einerseits und der täglich injizierten Menge Splenoderm andrerseits, erreichten die Thrombocyten im letztgenannten Falle zum Zeitpunkt der Krise ungefähr ihre Ausgangswerte.

Eine prophylaktische Anwendung des Splenoderms bei Thrombosegefahr im Sinne der eingangs dieser Arbeit aufgeworfenen Frage, ob man durch geeignete auf die Thrombocyten oder ihre Bildungsstätte wirkende Präparate das Eintreten einer vorauszusehenden, unter Umständen zur Thrombenbildung führenden Krise verhindern kann, erscheint so gut wie ausgeschlossen; denn es dürfte kaum möglich sein, den vorher schwer zu bestimmenden Zeitpunkt des Auftretens der kritischen Plättchenvermehrung gerade mit der durch das Präparat erzeugten vorübergehenden Verminderung der Thrombocytenzahlen in Einklang zu bringen.

Durch Anwendung von Progynon konnte beim Kaninchen im Sinne der schon von Holtz, Arnold und Marx getroffenen Feststellung, eine Beeinflussung der Plättchenwerte nicht erreicht werden. Die durch Tyrosin ausgelöste Thrombocytenkrise verlief bei vorher mit Progynon gespritzten Tieren genau so wie beim nicht damit vorbehandelten Tier.

Zusammenfassung:

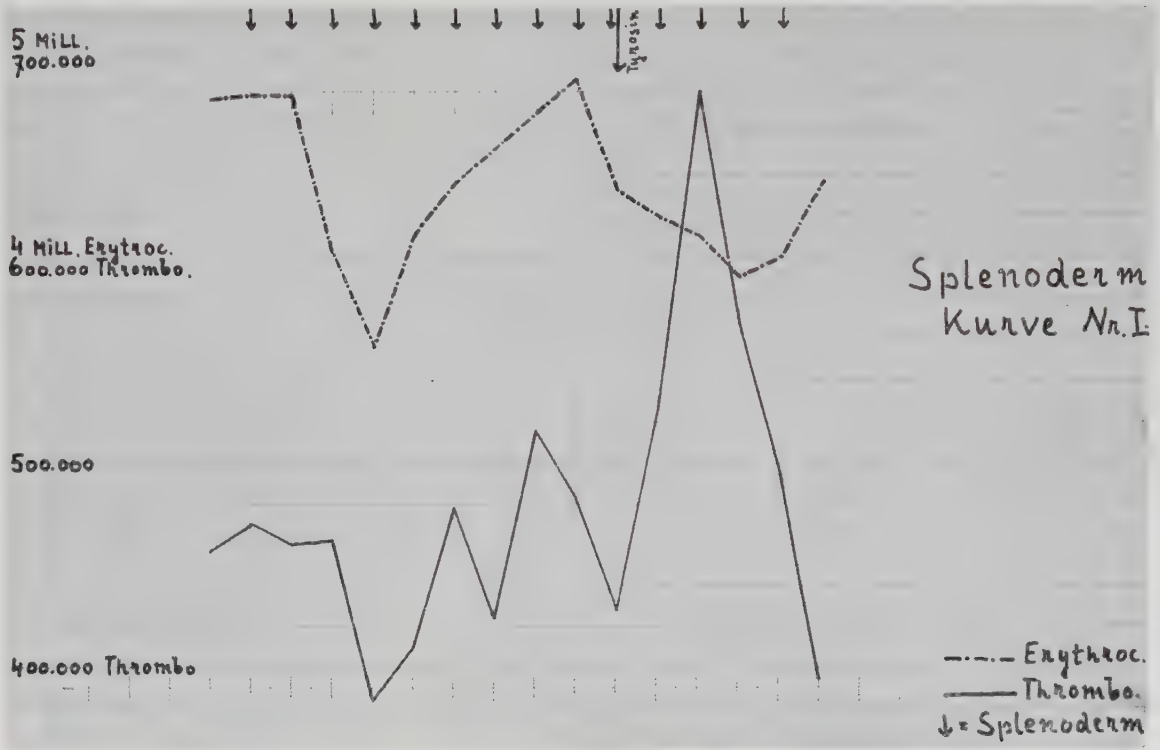
In Versuchen am Kaninchen wird gezeigt, daß durch subcutane Injektion von Milzextrakt (Splenoderm) eine nur vorübergehende Verminderung der Thrombocyten erzeugt werden kann.

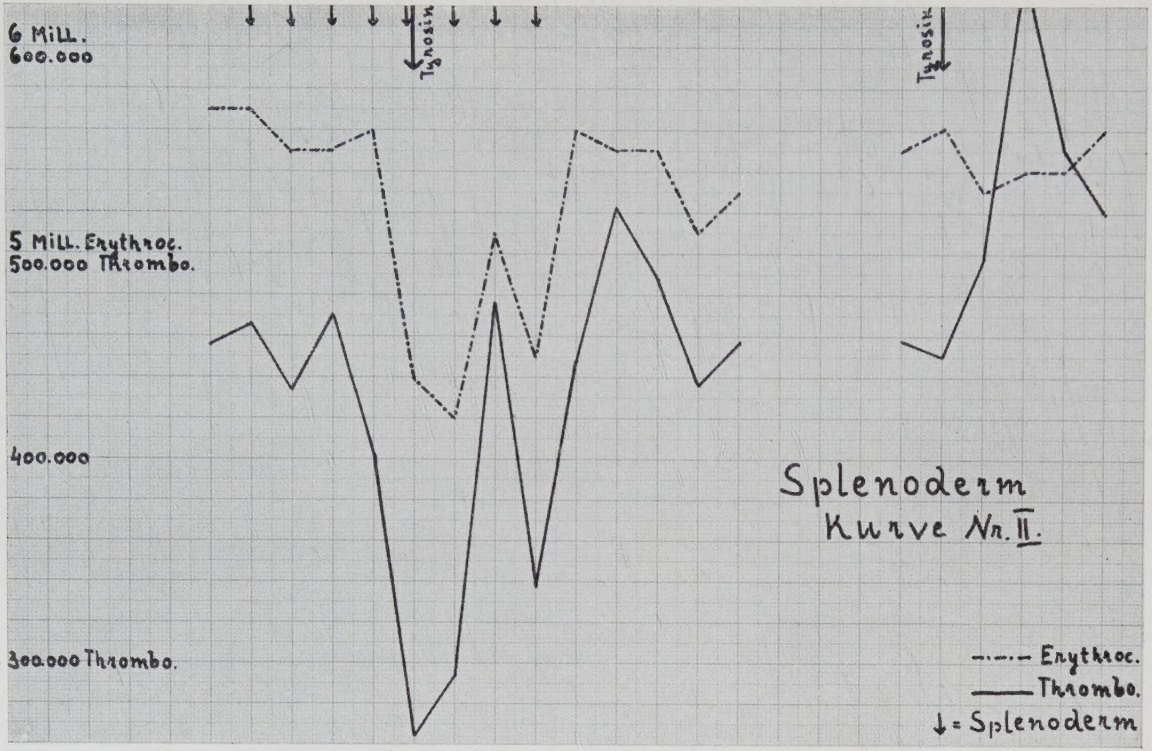
Ferner wird festgestellt, daß bei einer zum Zeitpunkt dieser Plättchenverminderung durch die Aminosäure Tyrosin künstlich ausgelösten Thrombocytenkrise bei weitem nicht so hohe Plättchenzahlen erreicht werden, wie bei einem unbehandelten Tier.

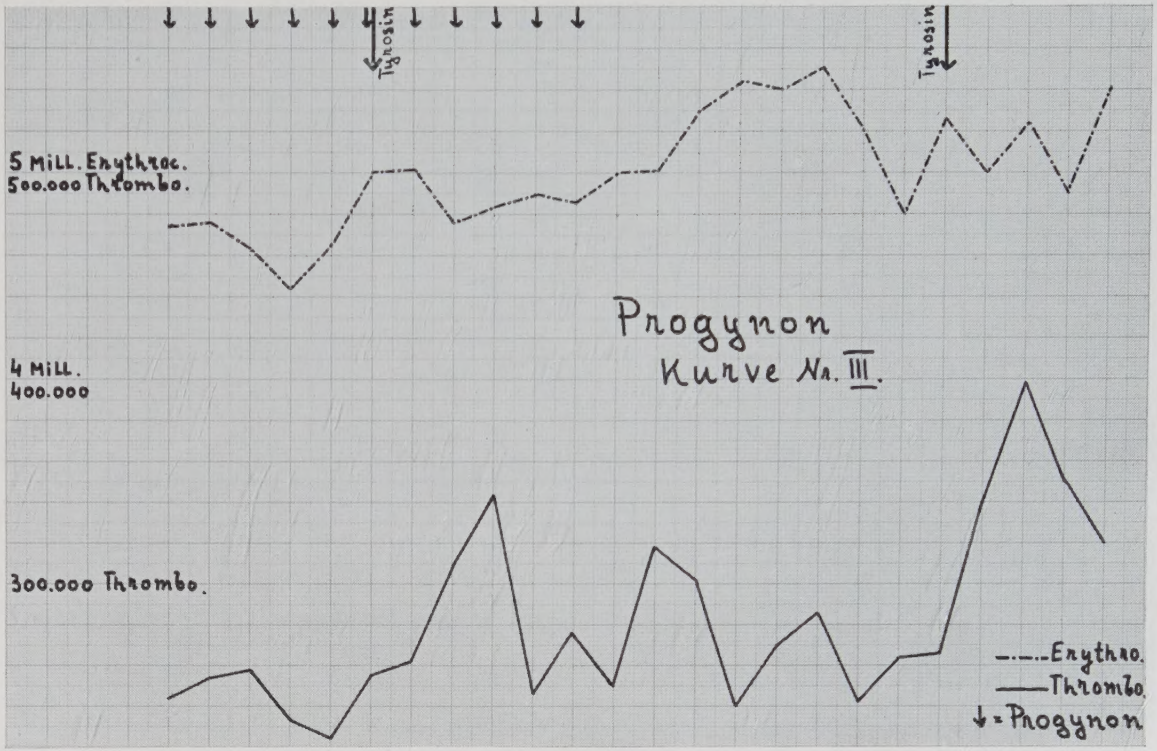
Haben die Thrombocyten jedoch trotz der Splenoderminjektionen ihre Ausgangswerte bereits wieder erreicht, so verläuft die zu diesem Zeitpunkt gesetzte Krise wie bei einem nicht vorbehandelten Tier.

Die Frage einer therapeutischen Nutzanwendung dieser Erkenntnisse wird gestreift.

Weibliches Sexualhormon (Progynon) ist nicht im Stande einen kritischen Plättchenanstieg zu verhindern. Es übt beim Kaninchen hinsichtlich der Thrombocyten überhaupt keinen erkennbaren Einfluß aus.


5 Mill.
700.000
4 Mill. Erythroc.
600.000 Thrombo.
500.000
400.000 Thrombo
Tyrosin
Splenoderm
Kurve Nr. I.
Erythroc.
Thrombo.
↓ = Splenoderm


6 Mill.
600.000
5 Mill. Erythroc.
500.000 Thrombo.
400.000
300.000 Thrombo.
Tynosin
Tynosin
Splenoderm
Kurve Nr. II.
Erythroc.
Thrombo.
↓ = Splenoderm


Tyrosin
Tyrosin
5 Mill. Erythroc.
500.000 Thrombo.
Progynon
Kurve Nr. III.
4 Mill.
400.000
300.000 Thrombo.
-.-.-.-Erythro.
——Thrombo.
↓ = Progynon

Literatur-Verzeichnis.

Arnold, Holtz, Marx, Hamperl: (1937) Naunyn-Schmiedebergs Arch. 186, S. 1—24.

Bareuther u. Schabbel: Klinische Wochenschrift 1937 II. S. 1677.

Boshamer: Z. f. exper. Medizin 48, S. 631 (1926).

Earlam: Lancet 1928, S. 833.

Evans: Lancet 1928, S. 833.

Evans u. Fowler: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. Bd. 32 (1934), S. 512.

Frank: Neue deutsche Klinik Bd. IV, S. 395 (1930).

Galloway: Lancet 1931, S. 1081.

Hueck: Münchener Med. Wochenschrift 1926, S. 173.

Kaznelson: Wiener klin. Wochenschrift S. 1451 (1916). Ztschr. f. klin. Med. Bd. 87, S. 133. Dtsch. Archiv f. klin. Medizin Bd. 122 (1917).

Lauda: Klinische Wochenschrift 1937 II, S. 977.

Schliephake: Med. Wochenschrift 1938 I. S. 560.

Verzar u. Kokas: Pflügers Archiv Bd. 206, S. 689 (1924).

Wieden: Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie Bd. 44, S. 13 (1935—1937).

Zih: Pflügers Archiv 1928 Bd. 218, S. 736.

Wolf, Tschesche, Kröger und Wolf: Archiv f. exper. Pathol. Bd. 188, S. 423 (1938).

Lebenslauf.

Am 25. Dezember 1911 wurde ich in Wien geboren. Die Volksschule besuchte ich in Graz und ab 1918 wieder in Wien. Hier legte ich auch im Sommer 1930 am Realgymnasium im 1. Bezirk die Reifeprüfung ab und widmete mich im Anschluß daran an der Wiener Universität dem Medizinstudium. Ich stand unmittelbar vor der letzten mir noch fehlenden Prüfung für das 1. Rigorosum (Physikum), als ich wegen aktiver Teilnahme an dem gegen das Dollfußregime gerichteten, nationalsozialistischen Putschversuch im Juli 1934 nach Deutschland flüchten mußte. Nach einem mehrmonatigen Aufenthalt im Lager der österreichischen Legion konnte ich schließlich mein Studium in Göttingen fortsetzen. Hier legte ich nochmals sämtliche für die ärztliche Vorprüfung erforderlichen Teilprüfungen im April 1935 ab und bestand daselbst nach Beendigung der klinischen Semester im Dezember 1937 das Staatsexamen. Als Medizinalpraktikant war ich zunächst an der Chirurgischen Klinik Göttingen und bin jetzt an der Medizinischen Klinik am gleichen Ort tätig.